

Citation: Sampson EL, Jenagaratnam L, McShane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. Art. No.: CD005380. DOI: 10.1002/14651858.CD005380.pub4.

CRG名: Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group

[最新版\(英語版\)はこちら](#)

英語版最終改訂年月: 9 FEB 2012

Clib issue No.; N/U: 2012 Issue 5; U

アブストラクト

背景: アルツハイマー型認知症(AD)は、アミロイドベータ蛋白(A β)からなる細胞外老人斑の形成が原因となりうる。in vitro研究とマウスの研究では、金属タンパク低減化合物 (metal protein attenuating compound, MPAC)によりA β の可溶化と除去が促進されることを示した。

目的: アルツハイマー型認知症(AD)による認知障害の治療に用いる金属タンパク低減化合物 (metal protein attenuating compound, MPAC)の有効性を評価すること。

検索戦略: “Clioquinol OR PBT1 OR PBT2 OR 'metal protein' OR MPACS OR MPAC”という検索式を用いてALOISのCochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Specialized Registerを2010年7月29日に検索した。

選択基準: プラセボとの並行群間比較でアルツハイマー型認知症患者にMPACを投与したランダム化二重盲検試験を選択した。

データ収集と分析: 3名のレビューア(RM, LJ, ELS)がCochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventionsに従って別々に試験の質を評価した。

注目した主要アウトカム指標は認知機能(心理テストによる評価)であった。注目した副次アウトカム指標は、生活の質、機能的パフォーマンス、介護者への影響、バイオマーカー、安全性および有害作用、ならびに死亡であった。

主な結果: 2件のMPACに関する試験を同定した。1件の試験は、患者36名を対象にクリオキノール(PBT1)をプラセボと比較しており、32名がper protocol解析について十分なデータを有していた。36週時に実薬治療群とプラセボ群とに認知[アルツハイマー病評価尺度の認知に関する尺度(ADAS-Cog)での評価]について統計学的有意差はなかった。24週時と36週時において、ベースラインからのADAS-Cogスコアにおける平均変化量を見ると、プラセボ群と比較してクリオキノール群では、その差がそれぞれ7.37[95%信頼区間(CI) 1.51~13.24]と6.36(95%CI-0.50~13.23)であった。非認知症状および臨床全般印象度に有意な効果はなかった。実薬治療群の患者1名に神経症状(視力障害および色覚障害)が発現したが、投与中止により消失し本薬剤が原因である可能性がみられた。

2番目の試験では、軽度アルツハイマー型認知症患者78名を対象に後継化合物であるPBT2をプラセボと比較していた。全参加者はITT解析の対象となった。12週時において、ベースラインからの最小二乗平均の変化については、プラセボとPBT2との間に神経心理テストバッテリー(Neuropsychological Test Battery,NTB)、記憶または遂行機能スコアで有意差はなかった。しかし、NTBの2つの遂行機能検査で流暢性検査(2.8語、95%CI0.1~5.4、P=0.041)およびトレイルメイキングテストpart B(-48.0秒、95%CI-83.0~-13.0、P=0.009)については、ベースラインから12週時においてプラセボ群よりPBT2 250mg群で有意な改善が示された。Mini-Mental State Examination

(MMSE)およびADAS-Cog scaleで見ると、認知に対しては有意な効果はなかった。PBT2の安全性と品質は良好であった。

レビューアの結論: クリオキノール(PBT1)がAD患者に臨床上有用であるかどうか、あるいは安全であるかどうかについてのエビデンスはなかった。研究方法の質に関しては若干の懸念がある。すなわち、ランダム化後の投与群とコントロール群との不均衡(実薬治療群の患者の方が病前IQ平均値が高かった)、およびベースラインの認知症重症度により層別化した結果の副次解析に不均衡があった。予定されていたPBT1第III相試験は取り下げられ、本化合物の開発は中止された。PBT2に関する2番目の試験は厳格に実施され、軽度アルツハイマー型認知症の人において12週後の安全性および忍容性は良好であることが示された。認知に対する有効性を示すためにはより大規模な試験が必要である。

簡易な要約(Plain language summary)

MPAC(PBT1またはPBT2)がアルツハイマー型認知症に対し有用であるというエビデンスはなかった

ベータアミロイド蛋白($A\beta$)はアルツハイマー型認知症の発症に強く関与しており、凝集塊となって脳細胞の損傷および死亡を起こす。この凝集は脳内の銅および亜鉛(金属イオン)で促進される。金属タンパク低減化合物(metal protein attenuating compound, MPAC)は銅と亜鉛に強く結合し(キレート化と呼ばれる)、 $A\beta$ の凝集を阻害するとともに $A\beta$ が溶解し脳細胞から除去される過程も促進する。したがってMPACはアルツハイマー型認知症の治療法となる可能性がある。2種類の異なるMPACが臨床試験で使用されてきたが、これらの薬剤はPBT1とPBT2と呼ばれている。プラセボと比較したPBT1の試験(患者36名)では、実薬治療群とプラセボ群とで36週時の認知および記憶について統計学的有意差は示されなかった。したがって、アルツハイマー型認知症患者において、クリオキノール(PBT1)投与は認知と特に記憶(ADAS-Cog scaleによる評価)に対し有意な効果を有するというエビデンスは現在の所存在しないと結論した。本薬剤の開発は現在中止されている。PBT2の試験では、投与12週後の安全性が示されたが、認知および記憶に対し、全体としては有意な効果はないことが明らかとなった。

(監訳 大神 英一)

翻訳公開日:2012年9月27日

ご注意:この日本語訳は、臨床医、疫学研究者などによる翻訳のチェックを受けて公開していますが、訳語の間違いなどお気づきの点がございましたら、Minds事務局までご連絡ください。なお、コクラン・ライブラリは年12回改訂版が発行されます。Mindsでは最新版の日本語訳を掲載するよう努めておりますが、編集作業に伴うタイム・ラグが生じている場合もあります。ご利用に際しては、最新版(英語版)の内容をご確認ください。